

항생제-스멕타이트 복합물 유도 및 소화기계 약물전달체로의 가능성

송윤구^{1*} · 정동훈¹ · 송영구² · 최우현¹

¹연세대학교 지구시스템과학과

²강남세브란스병원 감염내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Development of Antibiotic-intercalated Smectite Composites and Its Drug Delivery Potential in Gastric System

Yungoo Song^{1*}, Donghoon Chung¹, Young Goo Song² and Woohyun Choi¹

¹Department of Earth System Sciences, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

²Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 135-720, Korea

(Received: 26 June 2015 / Accepted: 29 June 2015)

In this study, we aimed to make antibiotic-intercalated smectite composites using amoxicillin and clarithromycin as hygroscopic antibiotics, and gentamicin, tobramycin and netilmicin as non-hygroscopic aminoglycosides, and to check their drug delivery potential in gastric system using preliminary *in-situ* column release test for clarithromycin-smectite composite. All antibiotics were successfully intercalated into the interlayer of smectite by cation-exchange reaction in the batch experiment. Equilibrium batch test showed that clarithromycin-intercalation followed Langmuir isotherm and the possible maximum amount was calculated as 1.811 mmole/g. Clarithromycin was continuously released by the solutions of pH=2, 3, and 4 and the amount was decreased with pH increase.

Key words : antibiotic-smectite composite, drug delivery, smectite, intercalation, Clarithromycin

본 연구에서는 흡수성 항생제인 Amoxicillin과 Clarithromycin, 그리고 아미노글루코사이드 (Aminoglycoside) 계열 비흡수성 항생제인 Gentamicin, Tobramycin 및 Netilmicin의 스멕타이트 층간 유도를 통해 항생제-스멕타이트 복합물을 합성하고, 이 중 Clarithromycin-스멕타이트 복합물 대상 예비 용출실험을 통해 소화기계 항생제 약물전달체로의 가능성을 확인하고자 하였다. 실험 결과, 5종의 항생제 모두 수용액 상태에서의 교환반응을 통해 스멕타이트 층간에 유도되었다. Clarithromycin에 대하여 스멕타이트 층간 최대 유도량을 결정하기 위한 농도별 평형반응실험 결과 Langmuir isotherm을 따르며, 층간 최대유도량은 1.811 mmole/g으로 계산되었다. Clarithromycin-스멕타이트 복합물 대상 pH=2, 3 및 4 용출용액을 이용한 예비 용출실험결과 모든 용출용액에서 지속적인 용출이 일어났으며, pH 증가에 따라 용출량은 감소하였다.

주요어 : 항생제-스멕타이트 복합물, 약물전달체, 스멕타이트, 층간유도, Clarithromycin

1. 서론

스멕타이트는 층형규산염광물(Sheet silicate,

phyllosilicate, layer silicate)에 속하는 광물 군으로 일반적으로 점토 크기(2 μm) 이하의 평균입도를 갖고 산출된다. 이에 기인한 넓은 표면적과 표면에 노출된

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided original work is properly cited.

*Corresponding author: yungoo@yonsei.ac.kr

OH end-group에 의한 강한 흡착능력 때문에 흡착제 및 촉매제로 활용되어 왔다. 또한 스멕타이트 사면체-팔면체 층에서의 동형 원소치환에 기인한 음(-)의 충전하는 이를 상쇄를 위한 층간 양이온 존재 및 양전하를 갖는 양이온 및 유기물과의 다양한 교환반응 및 수화작용(Hydration)에 의한 팽창 특성을 갖게 하여, 스멕타이트가 유-무기복합물 유도를 통한 개선된 흡착제, 도포제, 부형제, 그리고 약물질 전달체 등으로 다양한 용도로 활용될 수 있게 한다. 특히, 무기물인 스멕타이트 사면체-팔면체 층 사이에 다양한 형태의 유기분자를 유도(Intercalation)하여 하이브리드 유-무기 복합물을 제조하는 연구가 지속적으로 이루어지고 있다(Khalil *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2008). 최근 약물질 유기분자를 층간에 유도하여 약물질 전달체로의 가능성을 검증하는 연구 또한 다양한 형태로 시도되고 있다(Fejer *et al.*, 2001; Joshi *et al.*, 2009; Lin *et al.*, 2002; Dong and Feng, 2005; Nunes *et al.*, 2007; Zheng *et al.*, 2007). 이는 스멕타이트 자체가 이미 검증된 경구용 의약품으로 지사제, 제산제 및 체균제로 사용되고 있어 소화기계를 대상으로 하는 약물전달체로의 가능성이 매우 높기 때문이다. 본 연구에서는 질병치료에 사용되는 흡수성 항생제인 Amoxicillin과 Clarithromycin, 그리고 아미노글루코사이드(Aminoglycoside) 계열 비흡수성 항생제인 Gentamicin, Tobramycin 및 Netilmicin을 대상으로 스멕타이트 층간 유도를 통해 항생제-스멕타이트 복합물을 합성하고, 대표적 흡수성 항생제인 Clarithromycin 유도 복합물 대상 용출실험을 통해 소화기계 항생제 약물전달체로의 가능성을 확인하고자 하였다. 이러한 시도는 항생제 투여를 통한 소화기계 질병치료 방법 개선에 핵심적인 기초정보를 제공할 것으로 생각된다.

2. 연구방법

2.1. 스멕타이트

실험에 사용한 스멕타이트는 지사제로 시판 중인 스멕타(SMECTA, 대웅제약(주))를 이용하였다. 실험에 사용하기에 앞서 투석방법을 이용하여 시판 스멕타의 첨가물을 제거하였다. 스멕타를 투석막(Dialysis bag)에 넣은 후 1-2일 동안 1M NaCl₂ 용액에서 투석반응을 진행하였다. 색소 제거 후 다시 증류수를 이용한 1-2일 동안의 투석반응을 통해 여분의 Na⁺ 및 Cl⁻ 이온을 제거하여 동결건조하였다.

2.2. 항생제-스멕타이트 복합물 유도 및 용출실험

실험에는 2개의 흡수성 항생제인 Amoxicillin (C₁₆H₁₉N₃O₅S) 및 Clarithromycin (C₃₈H₆₉NO₁₃)과 3개의 아미노글루코사이드(Aminoglycoside) 계열 비흡수성 항생제인 Gentamicin(C₂₁H₄₃N₅O₇), Tobramycin (C₁₈H₃₇N₅O₉) 및 Netilmicin(C₂₁H₄₁N₅O₇)이 사용되었다. Amoxicillin과 Clarithromycin은 시그마알드리치사 제품을 사용하였으며, 비흡수성 항생제는 USP 표준제품을 사용하였다. 각 항생제의 층간유도 실험은 SPECTRUM-LABS 사의 Dialysis Device를 이용하여 수행하였다. 스멕타이트 100 mg을 pH=4에서 용해시킨 20 mM 항생제 용액과 교반하여 Dialysis Device 투석막 내부에 넣은 후 투석막 외부에도 동일 농도의 항생제 용액을 층 부피가 20 ml가 되도록 주입하여 1일 동안 반응시켰다. 이 후 투석막 외부에 증류수를 2-3일간 반복 주입하여 투석반응을 통해 반응 후 남은 항생제 분자를 제거한 다음 동결건조하였다.

항생제 중 Clarithromycin에 대해서 스멕타이트 층간 최대 유도량을 결정하기 위한 농도별 평형반응실험을 실시하였다. 0.5~20 mmol/L Clarithromycin 용액을 10 mg의 스멕타이트와 반응시켜 반응 전후의 용액 내 항생제 농도 변화로부터 Langmuir isotherm 도식을 통해 단위 무게 당 최대 유도량을 계산하였다. Clarithromycin 농도 분석은 자외선분광기 (UV-spectrometer)를 이용하여 245 nm 파장에서 표준액 농도-흡광도 관계 검정선 (Calibration line)을 만든 후 흡광도를 측정하여 분석하였다.

유도된 항생제-스멕타이트 복합물 중 Clarithromycin-스멕타이트 복합물에 대해서 항생제 용출 예비실험을 *In-situ* Column Release Test 실험설비를 구축하여 실시하였다. *In-situ* Column Release Test 설비는 Column 내부에 투석막이 들어있는 이중 Column을 이용하여 투석막 내부에 유도된 복합물 혼탁액을 주입하고, 외부로는 Peristaltic pump를 이용하여 용출 용액을 일정속도로 흐르게 제작하였다. *In-situ* Column Release Test 예비실험에는 2 g의 스멕타이트를 투석막에 넣고 5 mmol/L 농도 Clarithromycin 용액 200 mL에 넣어 1일 동안 반응시켜 유도된 Clarithromycin-스멕타이트 복합물을 이용하였다. 예비 용출실험은 Clarithromycin-스멕타이트 복합물 0.5 g을 넣은 혼탁액을 column에 주입하고, HCl 용액과 NaCl 용액으로 제작된 pH = 2.0, 3.0 및 4.0 용액을 5 ml/min의 유속으로 120분 동안 1분 간격으로 시료를 채취, 자외선 분광기를 이용하여

실시간 유출되는 Clarithromycin 농도를 정량분석하였다.

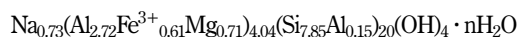
2.3. 항생제-스멕타이트 복합물 특성 분석

스멕타이트 원시료 및 항생제 유도 복합물에 대한 X-선 회절분석은 Rigaku Minplex II X-ray Diffractometer System으로, 0.02°/step, step당 1초의 측정조건으로 실시하였다. 스멕타이트 구조식 계산을 위한 EDS (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy) 분석은 JEOL LV-SEM(Model: JSM-5610 LV) System 부착 OXFORD(Model: INCA X-sight) EDS System을 이용해 10 Pascal 진공조건에서 표면 코팅(coating)을 하지 않고 20 KV 가속전압조건 및 BSE(Back-scattered electron) 모드에서 실시하였다. 적외선흡광분석은 Perkin-Elmer Paragon 1000 Fourier transform infrared spectrometer(FT-IR)를 이용하여 KBr matrix 100mg에 분말시료 1mg을 넣어 pellet을 제작한 후 투과모드에서 200회 반복 스캔하여 실시하였다.

3. 결 과

3.1. 스멕타이트 특성

항생제 유도를 위해 준비된 Na-치환 스멕타 제품 시료에 대한 X-선 회절분석결과, 대부분이 스멕타이트이며, 소량의 저온형 크리스토팔라이트가 포함된 것으로 나타났다(Fig. 1). 동일 분말시료를 펠릿(pellet)으로 제작한 후, EDS 정량분석을 실시하였다. 5개의 점분석 평균값으로부터 결정된 구조식은 다음과 같다.



스멕타이트 광물 군은 크게 충전하 발생이 팔면체 판에서의 Al^{3+} 에 대한 Mg^{2+} 및 Fe^{2+} 등에 의한 동형치환에 의해 일어나는 몬모릴로나이트(Montmorillonite)와, 사면체 판에서 Si^{4+} 에 대한 Al^{3+} 동형치환에 의해 일어나는 바이델라이트(Beidellite)로 구분될 수 있는데, 결정된 구조식으로부터 계산되는 스멕타 제품의 스멕타이트 충전하는 78.8%가 팔면체판 동형치환에 의해 발생되며, 따라서 몬모릴로나이트에 가까운 것으로 나타났다.

3.2. 항생제-스멕타이트 복합물의 X선 회절분석 결과

5종의 항생제 유도 스멕타이트에 대한 방향성 시편의 X-선 회절분석 결과를 Figure 2에 제시하였다. 층형규산염광물인 스멕타이트의 저면인 (001) d-spacing 변화의 순위를 감지를 위하여 Na-스멕타이트(50°C 오

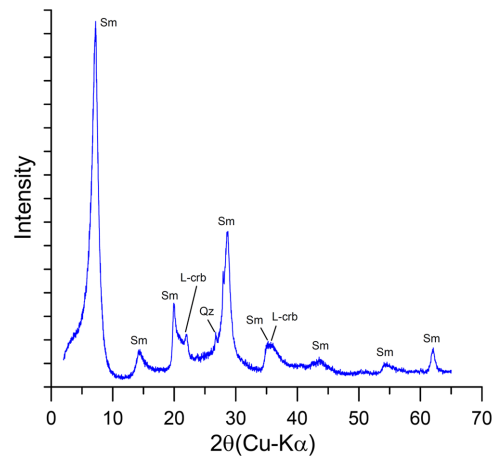


Fig. 1. X-ray diffraction result of Na-saturated SMECTA. Sm; smectite, L-crb; low cristobalite, and Qz; quartz.

른 건조) 분석결과를 함께 도시하였다. 흡수성 항생제인 Amoxicillin-스멕타이트 복합물은 (001) 면의 d-spacing 값이 15.5Å으로 Na-스멕타이트(12.0Å)보다 뚜렷이 증가하였으며, Clarithromycin-스멕타이트 복합물은 d-spacing 값이 각각 33.3, 16.3, 11.0Å으로, 33.3Å인 (001)면의 rational 피크를 뚜렷이 보인다(Fig. 2A). 이러한 (001) d-spacing 값의 증가는 스멕타이트 층간에 분자구조가 큰 항생제 분자가 안정적으로 유도되었음을 지시한다. 비흡수성 항생제인 Gentamicin, Tobramycin 및 Netilmicin 유도 스멕타이트는 (001) d-spacing 값이 각각 15.5, 19.3 및 20.3Å으로 역시 Na-스멕타이트 (12.0Å)보다 뚜렷이 증가하였다(Fig. 2B). 이러한 d-spacing 값의 증가 또한 스멕타이트 층간에 3종의 비흡수성 항생제 분자가 안정적으로 유도되었음을 지시한다.

3.3. 항생제-스멕타이트 복합물의 적외선흡광분석 결과

5종의 항생제-스멕타이트 복합물에 대한 FT-IR spectroscopy 분석결과를 Figure 3에 제시하였다. 비교를 위하여 Na-스멕타이트 분석결과를 함께 도시하였다. Spectra의 각 흡수 Band 형태에서 항생제 유도 전후로 근본적인 변화는 뚜렷하지 않지만, 유도 후 항생제 흡수 Band가 관찰되는 것으로 보아 항생제 층간유도가 되었음을 알 수 있다. 특히 2400-4000 cm^{-1} 구간 중 2900-3000 cm^{-1} 구간에서 Na-스멕타이트에서는 나타나지 않는 뚜렷한 흡수 Band가 각 항생제-스멕타이트 복합물에서 관찰된다(Fig. 3A). 400-1400 cm^{-1} 구간은 대부분 층형규산염광물 사면체 및 팔면체에서의 양이

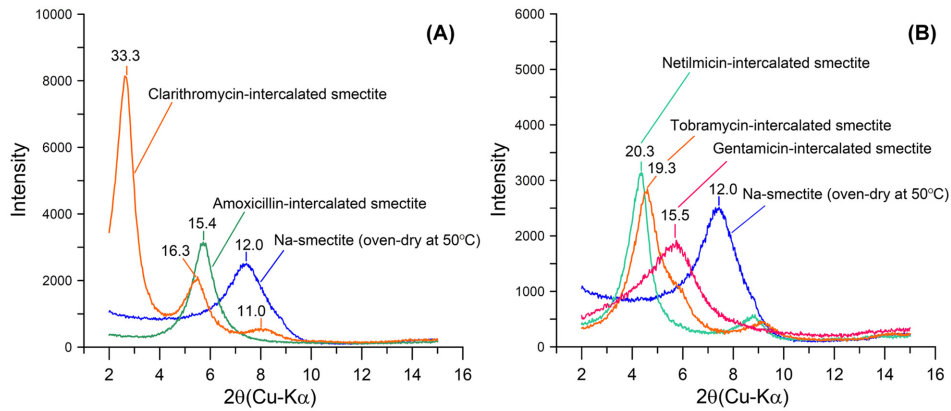


Fig. 2. X-ray diffraction results of antibiotic-intercalated smectite composites. Amoxicillin- and clarithromycin-intercalated smectite composites(A), and gentamicin-, tobramycin-, and netilmicin-intercalated smectite composites(B).

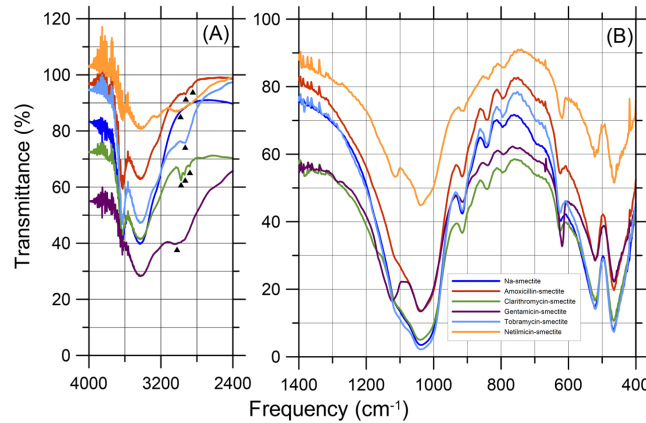


Fig. 3. FT-IR spectra of antibiotic-intercalated smectite composites. Spectra between 2400 and 4000(A) and between 400 and 1400(B) frequency regions.

온과 산소결합 진동과 연관되어 있어 층간구조를 반영하는 결합 Band가 나타나지 않는다. 다만, Gentamicin 및 Netilmicin이 유도된 복합물에서 $1000\sim1200\text{ cm}^{-1}$ 구간의 두 개의 Band와 650 cm^{-1} 구간의 Band가 뚜렷해지는 것이 관찰되는데(Fig. 3B), 이는 항생제 층간 유도에 따른 구조 변화가 사면체 및 팔면체판 원소결합에도 일부 영향을 주었을 가능성을 지시하는 것으로, 층간에 항생제 유도가 진행되었음을 간접적으로 지시하는 것으로 판단된다.

3.4. Clarithromycin-스멕타이트 복합물 유도 평형반응

항생제 중 가장 많이 사용되고 있는 Clarithromycin에 대하여 스멕타이트 층간 최대 유도량을 결정하기 위한 농도별 평형반응실험 결과를 반응 후 용액농도(X-축)와 농도변화로부터 스멕타이트 단위무게 당 유도 항

생제 몰수(Y-축)에 도시하였다(Fig. 4A). 도시된 농도변화 곡선은 스멕타이트 층간 유도 항생제 몰수가 최대 유도량에 근접하는 Langmuir isotherm 형태를 보인다. 이 경우 다음의 Langmuir isotherm equation을 이용하여 스멕타이트 층간 최대 유도량을 계산할 수 있다(Langmuir, 1997).

$$K_{\text{Langmuir}} = \frac{m_{i_{\text{ads}}}}{m_{i_{\text{soln}}} m_{\text{vacant}}}$$

$$m_{i_{\text{max}}} = m_{i_{\text{ads}}} + m_{\text{vacant}}$$

$$m_{i_{\text{ads}}} = \frac{m_{i_{\text{max}}} K_{\text{Langmuir}} m_{i_{\text{soln}}}}{1 + K_{\text{Langmuir}} m_{i_{\text{soln}}}}$$

$$\frac{1}{m_{i_{\text{ads}}}} = \frac{1}{m_{i_{\text{max}}} K_{\text{Langmuir}} m_{i_{\text{soln}}}} + \frac{1}{m_{i_{\text{max}}}}$$

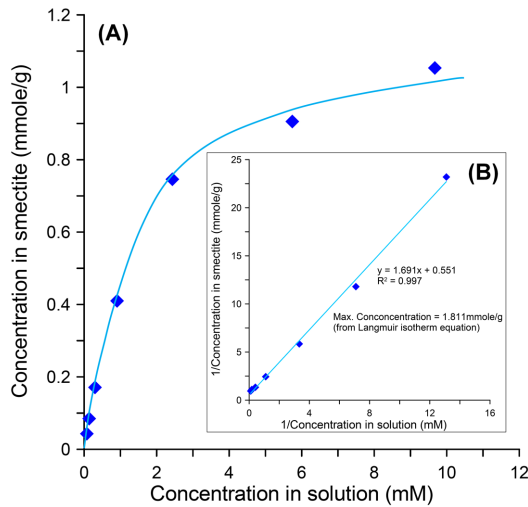


Fig. 4. Plot of clarithromycin concentration in smectite (mmole/g) versus that in solution (mM) (A) and its reciprocal plot (B) for Langmuir isotherm calculation after batch equilibration test.

여기서 K_{Langmuir} 는 Langmuir isotherm 상수, m_{ads} 는 층간유도 항생제 농도, m_{soln} 는 반응 후 용액 내의 항생제농도, m_{vacant} 는 층간 유도가능 자리 중 유도되지 않은 자리 농도, m_{max} 는 최대 유도 가능 농도이다. m_{ads} 와 m_{soln} 는 실험을 통해 분석된 값으로 이 값의 역수를 도출할 경우 그 절편값($1/m_{\text{max}}$)으로부터 m_{max} 값을 계산할 수 있다. m_{ads} 와 m_{soln} 의 역수를 도출한 결과(Fig. 4B)로부터 일차식을 구하고, 이로부터 Clarithromycin의 층간 최대유도량은 1.811 mmole/g으로 계산되었다. 이는 Clarithromycin의 분자량 (747.953)을 고려할 경우 스멕타이트 1g 당 최대 1.35g의 Clarithromycin이 층간유도 될 수 있음을 의미한다.

3.5. 항생제-스멕타이트 복합물 예비 용출실험

유도된 항생제-스멕타이트 복합물 중 Clarithromycin-스멕타이트 복합물에 대한 *In-situ* Column Release Test 설비를 이용한 항생제 용출 예비실험 결과를 Figure 5에 도시하였다. pH=2~4의 용출액에 대해서 모두 뚜렷한 Clarithromycin 용출이 일어나고 있음을 확인할 수 있다. pH=2와 3의 경우 용출실험 시작 후 약 20~30분 사이까지는 급격한 용출량 증가현상을 보여 최대 100~120 μM 농도까지 Clarithromycin 용출이 일어났으며, 30분 후부터는 약 20~30 μM 농도를 유지하면서 지속적인 용출이 일어났다. pH=4의 경우에는 급격한 용출 시간대 없이 전 시간대에 걸쳐

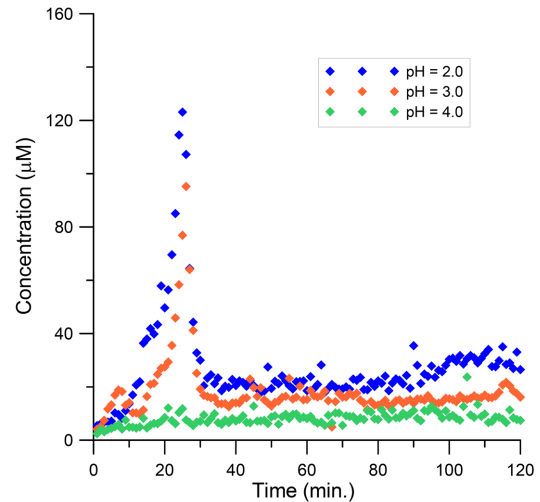


Fig. 5. Plots of preliminary in-situ column release test results for clarithromycin-intercalated smectite composites.

5~10 μM 농도를 유지하면서 지속적인 용출이 일어났다(Fig. 5). pH=2, 3 및 4 용출용액 총부피 600 ml에 의해 0.5g의 복합물로부터 5 ml/min 조건으로 120분간 용출된 총 Clarithromycin 양은 각각 약 12.46 mg, 8.26 mg 및 3.67 mg으로, 단위무게당으로는 각각 24.92 mg/g, 16.52 mg/g 및 7.34 mg/g이 용출되었다. 이는 복합물유도 평형반응실험 결과를 기준으로 했을 경우, 5 mM의 Clarithromycin 용액에 의해 스멕타이트 층간에 유도되는 Clarithromycin이 약 0.9 mmole/g (673.16 mg/g) 대비, 각각 약 3.70%, 2.45% 및 1.09%만이 용출된 것으로 계산된다.

4. 토의 및 결론

본 연구를 통해 흡수성 항생제인 Amoxicillin 및 Clarithromycin과 아미노글루코사이드 계열 비흡수성 항생제인 Gentamicin, Tobramycin 및 Netilmicin 모두 수용액 상태에서 스멕타이트와의 반응을 통해 성공적으로 스멕타이트 층간에 유도되었음을 확인하였다. 이는 이들 항생제가 스멕타이트 층간에 유도된 상태로 소화기계로의 전달될 수 있음을 의미하며, 경구투여를 통해 소화기계 제균 및 항균제로 사용될 수 있음을 지시한다. 특히 혈액투여가 불가능했던 비흡수성 항생제인 아미노글루코사이드 계열 항생제를 경구투여를 통해 소화기계 치료약물질로 사용할 수 있는 가능성을 제시해 주는 의학적 의미를 갖는다. 이들 항생제의 소화기계 치료제로의 활용 가능성을 위해서는 항생제별

스펙타이트 층간 최대유도 량에 대한 정량적 정보와 소화기계 모사환경에서의 단위용량 및 단위시간 대비 항생제 용출에 대한 정량적 기초정보가 요구된다. 본 연구에서 실시한 Clarithromycin을 대상으로 한 복합물유도 평형반응실험 및 예비 용출실험은 이를 위한 기초단계의 실험으로, 향후 진행할 각 항생제별 소화기계 모사환경에서의 용출실험의 핵심정보를 제공한다. 그 결과를 검토해 보면, 예비 용출실험으로부터 결정된 Clarithromycin-스펙타이트 0.5 g으로 부터 pH=2, 5 ml/min 용출액 반응속도, 총용출용액 600 ml 환경에서 용출된 Clarithromycin 총용출량은 12.46 mg(스펙타이트 단위 무게 당 24.92 mg/g), 총용출용액 600 ml 평균농도 20.76 mg/L, 1분당 용출액의 평균농도는 0.17 mg/L이다. 이는 Brenciaglia *et al.* (1996)이 제시한 소화기계 대표질환인 *Helicobacter pylori* 병원균 제거를 위한 최소농도인 Minimal Inhibitory Concentration (MIC) 값인 MIC 50(50% 제거 시의 농도)인 0.125 mg/L와 MIC 90(90% 제거 시의 농도)인 0.25 mg/L의 중간범위에 해당한다. 용출농도만을 보았을 때 매우 적절한 결과 값이지만, 예비실험 조건이 소화기계, 특히 위장환경을 모사할 수 있는지 여부에 대해 추가 검토가 요구된다. 이를 위해서는 보다 다양한 기능성 높은 소화기계 모사조건에서의 용출실험이 필요하다. 추가적으로 본 실험조건에서 스펙타이트 층간 유도된 Clarithromycin 기준으로 약 3.70%만이 용출된 결과에 대한 원인규명이 요구된다. 낮은 용출비율의 원인으로 우선 정상적인 이온교환반응이 진행되었지만, Clarithromycin 용출을 위한 충분한 시간 및 양이온 이온강도가 제공되지 않은 경우로, 이는 MIC 값에 근접하는 용출량을 맞추기 위해서는 상당량의 Clarithromycin이 스펙타이트 층간유도에 유도되어야 함을 의미하는 것으로 항생제 투여량 대비 효과가 매우 낮은 문제점이 있다. 낮은 용출비율의 다른 요인으로서는 예비 용출실험에서 Column 내에 사용된 투석막 효과를 고려할 수 있다. 투석막을 통한 용출실험은 충분한 시간을 갖고 진행되는 평형반응과는 달리 용출용액과 복합물 사이의 반응에 투석막에 의한 시간적 지체현상이 생길 수 있다. 이 경우, 실질적인 용출용액의 농도보다 낮은 농도 값이 측정된다. 따라서 사용 투석막의 시간적 지체현상 여부 및 이에 따른 농도 감소에 대한 정량적 상관성 규명을 위한 예비실험이 요구된다.

Clarithromycin에 대한 예비실험 결과는 나머지 항생제를 대상으로 한 소화기계 모사 용출실험에서 고려해야 할 중요한 요소를 제공하고 있다. 본 연구 결과 및

추가적인 항생제 용출실험 결과들은 소화기계 항생제 적용을 위한 요구되는 MIC 값을 충족시키는 항생제-복합물 유도조건 확립에 기초자료로 활용될 것이며, 항생제 적용을 통한 소화기계 질병치료 방법 개선에 크게 기여할 것이다.

사 사

이 연구는 한국지질자원연구원 2015년도 주요사업인 ‘국내 식·의약품용 점토광물 활용 기술개발(15-3220)’ 사업의 위탁과제인 ‘항생제-스펙타이트 복합물의 용출 제어 및 소화기계 모사연구’의 지원으로 수행되었음을 밝힙니다.

References

- Brenciaaglia, M.I., Fornara, A.M., Scaltrito, M.M., Braga, P.C. and Dubini, F. (1996) Activity of amoxicillin, metronidazole, bismuth salicylate and six aminoglycosides against *Helicobacter pylori*. *Journal of Chemotherapy*, v.8, p.52-54.
- Dong, Y. and Feng, S.S. (2005) Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*, v.26, p.6068-6076.
- Fejer, I., Kata, M., Eros, I., Berkesi, O. and Dekani, I. (2001) Release of cationic drugs from loaded clay minerals. *Colloid Polymer Science*, v.279, p.1177-1182.
- Khalil, H., Mahajan, D. and Rafailovich, M. (2005) Polymer-montmorillonite clay nanocomposites, Part 1: complexation of montmorillonite clay with a vinyl monomer. *Polymer Int.*, v.54, p.423-427.
- Joshi, G.V., Kevadiya, B.D., Patel, H.A., Bajaj, H.C. and Jasra, R.V. (2009) Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, v.374, p.53-57.
- Langmuir, D. (1997) In: *Aqueous environmental geochemistry*. Prentice-Hall Inc., New Jersey, pp.360-361.
- Lin, F.H., Lee, Y.H., Jian, C.H., Wong, J.M., Shieh, M.J. and Wang, C.Y. (2002) A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials*, v.23, p.1981-1987.
- Nunes, C.D., Vaz, P.D., Fernandes, A.C., Ferreira, P., Roma, C.C. and Calhorda, M.J. (2007) Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.66, p.357-365.
- Wang, C., Ding, Y., Teppen, B.J., Boyd, S.A., Song, C. and Li, H. (2008) Role of interlayer hydration in lincomycin sorption by smectite clays. *Environmental Science and Technology*, v.43, p.6171-6176.
- Zheng, J.P., Luan, L., Wang, H.Y., Xi, L.F. and Yao, K.D. (2007) Study on ibuprofen/montmorillonite composites as drug release system. *Applied Clay Science*, v.36, p.297-301.